Omaggio di
Pianese
7142

# Sull'ANEMIA SPLENICA INFANTILE
## (Anemia infantum a Leishmania)

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welTROmec
Call No. Pam WC 715 1905 P58s

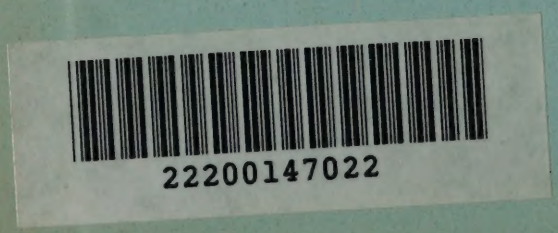
4.ª Comunicazione con dimostrazione di preparati, fatta alla 2.ª Riunione dei Patologi in Roma (maggio 1905)

dal Prof. Dott. GIUSEPPE PIANESE

Estratto dalla "Gazzetta Internazionale di Medicina,,
Anno VIII. — Napoli, 1905

SLEEPING SICKNESS BUREAU RECEIVED 8 FEB. 1912
SLEEPING SICKNESS BUREAU LIBRARY

NAPOLI
Tipografia del Giornale
Via Pellegrini a Toledo, 5
1905


22200147022

## IV

### Sull'anemia splenica infantile

(Anemia infantum a Leishmania)

Col nome di *anemia splenica infantile* di Henoch, *anemia splenica infettiva* di Somma e Fede, *pseudoleucemia infantile infettiva* di Cardarelli, *anemia infantum pseudoleucemica* di Jaksch, viene descritta una speciale malattia che si riscontra nei bambini nel primo anno di loro vita o poco appresso; è caratterizzata da febbre atipica, anemia profondissima, cospicuo tumore di milza, lieve aumento del fegato, spesso edemi diffusi e emorragie cutanee; e termina ordinariamente con la morte.

Cotesta malattia però, che, dal punto di vista clinico, appare così nettamente definita, non presenta dal punto di vista anatomo-patologico e ematologico caratteri speciali e costanti, chè il reperto istologico della milza, del fegato, del midollo delle ossa, delle ghiandole varia da un caso all'altro e da un autore all'altro, e quello ematologico è diverso nei diversi casi ricercati.

Nè minore discrepanza regna fra gli autori sulla patogenesi e sulla etiologia di cotesto morbo. Poichè, mentre per alcuni è una vera entità morbosa idiopatica, per altri non è che una sindrome fenomenica che può riconoscere varii momenti etiologici (la sifilide, il rachitismo, l'enterite, la insufficiente e incongrua alimentazione); e mentre per alcuni è di origine infettiva, per altri è di genesi autossica; e fra quelli che la ritengono infettiva, D'Antona incolpa un bacillo, Fede un cocco, Gianturco e Pianese uno speciale bacillo che vive fuori e entro speciali cellule del fegato, della milza e del midollo delle ossa e entro queste assume forme involutive speciali.

Ora tutta questa discrepanza di reperti istologici ematologici e batteriologici fecero nascere in me la convinzione, che sotto questo nome di anemia splenica o pseudoleucemia

infantile venissero descritte forme morbose etiologicamente diverse; e che non la clinica, ma la batteriologia e la protistologia da un lato e la istologia patologica e l'ematologia dall'altro, potessero riuscire a nettamente differenziarle l'una dall'altra.

Ed è per questo che, dopo la pubblicazione degli studii, fatti in collaborazione con Gianturco e pubblicati nel 1893, ho continuate sull'argomento una serie di nuove ricerche, che mi hanno condotto alle conclusioni, che oggi vi espongo.

Le prime indagini furono dirette a controllare me stesso, cioè le ricerche da me fatte con Gianturco, essendomi, appena dopo pubblicato il lavoro, sorto il dubbio, che il bacillo da noi descritto nella milza, nel fegato, ecc. fosse dovuto a invasione postmortale. E poichè in una prima autossia di un bambino con diagnosi di anemia splenica, praticata appena un'ora dopo la morte, le culture riescirono sterili e entro gli organi non riscontrai alcun bacillo libero, quantunque certe cellule della milza del fegato e del midollo delle ossa fossero tutte ripiene di speciali granuletti tingibili con i colori basici; e in un'altra autossia di un bambino con diagnosi di anemia splenica, praticata 36 ore dopo la morte, le culture riescirono positive, e negli organi riscontrai numerosissimi bacilli in tutto identici a quelli da Gianturco e da me descritti, mentre che entro le cellule della milza del fegato e del midollo non esisteva traccia di granuli tingibili; mi convinsi che il bacillo riscontrato fuori delle cellule da Gianturco e da me non fosse il microrganismo specifico dell'anemia splenica ma il bacterium coli—come nel secondo caso delle nuove ricerche le culture dimostrarono —, pervenuto *post-mortem* negli organi, e quei granuli intracellulari non rappresentassero perciò forme involutive del bacillo estracellulare.

E allora mi domandai:

1.° che cosa mai sono quei granuli intracellulari basofili?;

2.° si riscontrano essi costantemente in tutti i bambini affetti da quella che i clinici chiamano anemia splenica?;

3.° e sono essi specifici per cotesta malattia, o meglio, si riscontrano in questa esclusivamente?

Ecco tre quesiti ai quali dopo parecchi anni di studio io credo di poter rispondere oggi con una *tal quale* sicurezza.

1.°

I granuli basofili intracellulari poteano essere variamente intepretrati, e propriamente come

*a)* batterii speciali,

*b)* speciali protozoi,

*c)* granulazioni intra-protoplasmatiche speciali, dovute a secrezione o nate da cariolisi,

*d)* speciale trasformazione dei granuli protoplasmatici delle cellule mesenchimali fetali, tenendo conto che qualcuno degli organi ematopoietici e specialmente il fegato, acquistano – secondo Luzet — caratteri fetali.

Certo la questione non potea essere facilmente risoluta; e la indecisione mia è durata parecchio, fino a tanto, cioè, che non sono riuscito, con un metodo speciale, a mettere in evidenza così nitidamente la struttura di quei corpi che quasi ogni dubbio mi pare ora rimosso.

Io ho sottoposto alla vostra osservazione due preparati, di una milza e di un fegato, fissati in alcool e in sublimato e colorati con un metodo di colorazione doppia successiva (bleù di metilene e eosina). E decidere che cosa sieno quei granuli informi tinti in bleù, sparsi per il protoplasma delle grosse cellule endoteliali e endotelioidi non è affatto agevole.

Non così se la vostra osservazione cade sugli altri quattro preparati di milza e fegato fissati nella mia miscela osmio-cromo-platino-formica e colorati con la mia miscela triacida; e di midollo osseo e di fegato fissati in Foà e colorati con il mio metodo all'ematossilina eritrosina e orange.

Quelle speciali produzioni intraprotoplasmatiche, che nei due primi preparati apparivano come granuli minimi cocchiformi e colorati più o meno uniformemente in bleù, negli altri quattro preparati assumono figura di corpiccioli grossi da 3 - 4 micromillimetri e dotati di speciale struttura. La quale struttura se non appare molto netta quando essi sono numerosissimi e l' un contro l' altro stivato, diventa manifestissima quando sono scarsi, e per di più il protoplasma cellulare, entro il quale si annidano, è rarefatto. In questo ultimo caso essi appaiono nettamente costituiti da un nocciuolo centrale rotondeggiante, ben delimitato, basofilo; e da un sottile stratarello di protoplasma a volta omogeneo, a volta granuloso, acidofilo, spesso nettamente limitato da una sottile membranella.

La forma di codesti corpiccioli è ordinariamente rotonda, e allora il nocciolo basofilo giace nel centro; ma a volta è ovalare o piriforme e il nocciolo è eccentrico, in uno dei poli; e qualche volta anche allungato fusiforme a falciuola, e il nocciolo è più o meno ovalare, bastonciniforme.

Il numero di codesti corpiccioli per ogni cellula varia di molto, da otto a dieci, e fin da quaranta a cinquanta; però sono quasi sempre riaggruppati — quando sono numerosi — in cumuli da sei a otto elementi, e fra un cumulo e l' altro intercede del protoplasma raddensato. Spesso ancora ciascun cumulo — specie quando è unico nello spazio protoplasmatico — è accolto come in una capsula, e si ha l' imagine di una sporocisti a merozoiti di un coccidio. È certo però che in questo caso il nucleo della cellula infettata viene respinto contro le parete cellulare e insenato dalla vescicola e il protoplasma, tutto all' intorno di questa, è raddensato. Nell' interno della vescicola i corpiccioli si riscontrano liberi isolati, non aderenti alla membrana.

Entro le cellule i corpiccioli non hanno posto speciale: possono riscontrarsi tutti accumulati in un polo della cellula come sparsi per tutto lo spazio protoplasmatico, e qualche volta anche nello spazio nucleare, e in quest' ultimo caso del nucleo non appare che l' ombra.

La grandezza dei singoli corpiccioli entro la stessa cellula è pressocchè eguale; però la grandezza loro può variare da cellula a cellula. Comunque essi misurano, in media, da tre a sei micromillimetri.

Fenomeni di vera divisione o di moltiplicazione non ne ho riscontrati; però non è raro imbattersi in qualche corpicciolo ovalare o allungato con due noccioli basofili, uno per polo, con un accenno di strozzatura nel protoplasma che resta tra l' uno e l' altro.

Sono queste la forma e la struttura e la grandezza dei corpiccioli; ma in quali organi, e entro quali cellule di questi organi si riscontrano, e che alterazioni speciali inducono in esse?

Io li ho finora riscontrati nella milza nel midollo delle ossa e nel fegato, e sempre entro speciali cellule che hanno volume e aspetto pressocchè identici.

Misurano esse da 25 a 30 micromillimetri, e nella milza e midollo delle ossa hanno aspetto ordinariamente amebiforme con contorno cincischiato e bavoso, mentre nel fegato hanno figura più o meno rotondeggiante o ovalare, a contorni netti. Nelle une come nelle altre però il protoplasma è tenuissimo e più raddensato attorno al nucleo. Il nucleo in codeste cellule è a volta perfettamente costituito, a volte più o meno in via di necrosi, qualche volta picnotico, spesso ridotto alla sua ombra, raramente scomparso del tutto. Nella milza coteste speciali cellule giacciono nella polpa, entro le lacune sanguigne o attorno a queste, mai nei follicoli; nel fegato sempre entro i capillari sanguigni; nel midollo non hanno ubicazione speciale, quantunque, per lo più, si riscontrino nell' apparecchio connettivo - vascolare. Nella

milza e spesso anche nella midolla ossea si riaggruppano in cumoli, nel fegato sono quasi sempre isolate o asseriate. Per la loro positura vanno interpretate come cellule endoteliali più o meno modificate.

Il numero di coteste cellule, e perciò dei corpiccioli in esse contenute, varia di molto da organo ad organo; in maggior numero ne contiene la milza, in minor numero il fegato. In uno dei cinque casi, ricercati finora, esse sono nel midollo delle ossa e nella milza così numerose che in questa quasi tutta la polpa risulta costituita di esse, e nel midollo soltanto di tanto in tanto si riesce a rintracciare pochi mielociti ossifili o neutrofili e qualche megacariocito.

Per quante ricerche abbia fatte non sono riuscito a rinvenire nel sangue di bambini affetti da anemia splenica corpiccioli liberi o inclusi nei leucociti o negli eritrociti, nè durante la vita nè dopo la morte, e così nei vasi periferici come in quelli profondi.

Ora, che cosa mai sono cotesti speciali corpiccioli?

Che non sieno granuli di secrezione a me pare e per la loro costituzione e per la loro reazione cromatica, e perchè si riscontrano in cellule che in nessuna epoca della loro vita presentano fenomeni secretivi. Che non sieno granuli da cariolisi credo di poter affermare perchè si riscontrano anche in cellule a nucleo perfettamente integro; e infine che non sieno da trasformazione dei granuli protoplasmatici esistenti nelle cellule fetali credo di poter asseverare perchè si riscontrano anche in organi, come la milza, che non accennano a un ricorso fetale. Ma d' altra parte che non sieno batteri sol perchè i numerosi tentativi da me fatti per coltivarli aerobicamente e anaerobicamente sono riusciti infruttuosi, io non posso conchiudere; e, d' altra parte, escludere che sieno protozoi sol perchè nei numerosi preparati a fresco in goccia pendente, osservati sul tavolino riscaldabile, io non sono finora riuscito a scovrire alcun accenno a moltiplicazione o alcun movimento, io non credo giusto.

E perciò si è fatta strada nell' animo mio non la certezza assoluta — la quale soltanto potrei avere ove riuscissi, come non dispero, a coltivarli — ma la fede che essi sieno degli esseri viventi.

Ma, batteri o protisti?

Io non credo sieno dei batteri, perchè, anche ammesso che i parassiti vegetali sieno delle vere cellule fornite di nucleo e protoplasma, gli è certo che per mettere in evidenza quello e questo occorrono metodi speciali e anche con questi mai il nucleo appare così intensamente colorato e così nettamente definito.

Dunque sono dei protisti: ma a quale specie di protisti appartengono?

Poichè essi qualche volta sono contenuti come entro una vescicola e in questa disposti così come i merezoiti in una isporocisti si potrebbe pensare appartengano al genere coccedio. Ma la mancanza assoluta di una qualsiasi altra fase della evoluzione sporogonica propria dei coccidii non depone per questa ipotesi.

Si potrebbe anche, e con maggior ragione, pensare sieno tripan osomi, per quel nocciolo basofilo che può essere interpretato come il nucleo; ma la forma dei tripanosomi è tanto diversa da questa dei corpiccioli. Però non potrebbero essere dei tripanosomi in involuzione?

Ma la perplessità mia su questa questione è svanita del tutto quando mi è stato dato di leggere dei recentissimi lavori pubblicati dagli ufficiali del *medical and sanitary Departements on the Government of India*, messi a mia disposizione dal prof. Celli. Allora ho appreso che corpiccioli in tutto simili, se non identici, a questi da me riscontrati nell'anemia splenica infantile, hanno descritto prima Leishmann (1903) nella milza di un uomo morto per febbre contratta in Dun Dun, e poco appresso Donovan anche nella polpa splenica aspirata in vita da un uomo con febbre tropicale, e Wright nell' ulcera tropicale, e tutto di recente Christophers in sei casi di persone *suffering from Enlargement on the Spleen in India*, e Marchand in un caso di così detto morbo di Banti. E ho appreso ancora che Laveran e Mesmil assegnano a cosiffatti corpiccioli una posizione zoologica, e che Ross pensa che costituiscano una speciale nuova forma parassitaria, che va denominata, per ora *Leishmania*, dal capitano Leishmann, che per il primo l' ha ricontrata.

Lasciando per il momento insoluta la quistione se i Leishmania sieno o non dei Tripanosomi, come credono Marchand e Ledingham, io penso di poter conchiudere da tutto quello che innanzi ho esposto che *in casi di anemia splenica infantile entro cellule speciali del fegato, della milza e della midolla delle ossa si riscontrano speciali corpiccioli, che vanno interpretati come protisti del genere Leishmania* (Ross). (1)

2.°

Ma cotesti parassiti si riscontrano costantemente in tutti i bambini con diagnosi clinica di anemia splenica?

---

(1) Anche quando cotesti corpiccioli, per ulteriori ricerche, dovessero essere interpretati — la qual cosa mi pare difficile — diversamente, resterebbero sempre ferme le conclusioni sulla specificità di essi, e le altre che seguono.

Devo sispondere di no, poichè avendo finora ricercati tutti gli organi di 12 bambini affetti da simile malattia, soltanto in 5 io li ho riscontrati.

E allora, a rigor di logica, io dovrei conchiudere che quello da me descritto non è il parassita dell'anemia splenica.

Senonchè, il reperto è, quando esiste, cosiffattamente caratteristico, che io dalla incostanza di esso, sono indotto a tirare non la conclusione su esposta, ma quest'altra: che, cioè, *sotto il nome di anemia splenica infantile si descrivono, per lo meno, due forme morbose diverse, una che riconosce come causa speciale un parassita, la Leishmania, e l'altra che ha una genesi varia* (sifilide, rachitismo, enterite, ecc.).

E in questa opinione io sono confortato anche dalla diversità dei reperti ematologico, anatomico e istologico che offrono le due forme.

Io non posso esporre qui minutamente e categoricamente le due varietà di reperti, e perchè me ne manca il tempo, e perchè questa parte delle mie ricerche non può dirsi ancora completa, poichè io ho da poco avuto l'opportunità di eseguire molto oculatamente l'una dopo l'altra due autossie, una per ciascuna delle due forme, e ho voluto fissare pezzi dell'una e dell'altra nell'istesso modo e con metodi che mi permetteranno conclusioni molto attendibili.

Pure qualche cosa voglio accennare almeno del reperto ematologico; e ho sottoposto perciò alla vostra osservazione due preparati di sangue, fatti con i miei speciali metodi. Nel primo, ottenuto dal sangue periferico di un bambino con anemia splenica non da Leishmania non si riscontrano che le note di una comune anemia (poichilocitosi, oligocromemia, micro e macrocitemia) e leucopenia. Nell'altro, ottenuto col sangue di un bambino con anemia splenica da Leishmania, si riscontra invece, oltre la poichilocitosi, la oligocromemia e la micro e macrocitemia, una cospicua leucocitosi, e, quello che più monta, parecchi eritrociti a granuli tingibili e molti — il 10 per cento quasi — corpuscoli rossi nucleati (normoblasti e gigantoblasti) in tutte le fasi della divisione diretta.

3.°

I parassiti da me descritti sono specifici per l'anemia splenica, o, meglio, si riscontrano soltanto in questa malattia?

Dopo quello che innanzi ho detto delle ricerche di Leishmann, Donovan, Christophers, Marchand e Ledingham la risposta scaturisce chiara: il parassita da me descritto si riscontra anche in altri morbi.

Però, quando penso che tutte le altre forme morbose, nelle quali si sono riscontrati parassiti in tutto simili a quelli da

me descritti nell'anemia splenica infantile, rassomigliano a questa per quasi che tutti i sintomi clinici (anemia, febbre, splenomegalia ecc.); sono indotto a credere che sarebbe cosa logica e anche utile, riunire tutte coteste forme morbose (*febbre tropicale, Kala azar, splenomegalia delle Indie, morbo di Banti* (1) *e anemia splenica infantile*) *in un sol gruppo, che per il momento potrebbe denominarsi anemie da Leishmania, e quella infantile perciò anemia infantum a Leishmania.*

(1) Io penso che anche sotto il nome di morbo di Banti si descrivano forme morbose etiologicamente diverse: gli è certo che in un caso Marchand ha riscontrato la Leishmania, e in un altro, a questo del tutto simile, Borissowa non ha riscontrato alcuna cellula con parassiti. È questa una questione che, presentandomisi l'opportunità, non mancherò di studiare.

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE